

# CCDR • RMTCC

JANUARY 2009 • VOLUME 35 • ACS-1

JANVIER 2009 • VOLUME 35 • DCC-1

ISSN 1481-8531

## Contained in this issue:

Evidence-based recommendations for immunization –  
Methods of the National Advisory Committee on Immunization ..... 1

## An Advisory Committee Statement (ACS)

### National Advisory Committee on Immunization (NACI)<sup>†</sup>

#### EVIDENCE-BASED RECOMMENDATIONS FOR IMMUNIZATION – METHODS OF THE NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION

*The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.*

## Background

Since 1975 the National Advisory Committee on Immunization (NACI) has provided the federal Ministry of Health, currently through the Public Health Agency of Canada, with medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. While NACI recommendations regarding vaccine use

<sup>†</sup>Members: Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Virani (Executive Secretary), Ms. A. Hanrahan, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan.

Liaison Representatives: Dr. B. Bell (CDC), Dr. P. Orr (AMMI Canada), Ms. S. Pelletier (CHICA), Ms. K. Pielak (CNCI), Dr. P. Plourde (CATMAT), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. N. Sicard (CPHA), Dr. V. Senikas (SOGC).

Ex-Officio Representatives: Dr. S. Desai (CIRID – Vaccine Preventable Diseases), Ms. M. Farhang-Mehr (CIRID – Canadian Immunization Committee), Major P. Laforce (DND), Dr. B. Law (CIRID – Vaccine Safety), Dr. R. Ramsingh (FNIHB), Dr. F. Hindich (BGTD).

<sup>†</sup>This statement was prepared by Dr. Joanne Langley and approved by NACI.

## Contenu du présent numéro :

Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes –  
Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation ..... 1

## Déclaration d'un comité consultatif (DCC)

### Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)<sup>†</sup>

#### RECOMMANDATIONS POUR L'IMMUNISATION FONDÉES SUR DES DONNÉES PROBANTES – MÉTHODES DU COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL DE L'IMMUNISATION

*Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour sur l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les meilleures connaissances scientifiques actuelles. Elle diffuse donc le présent document à des fins d'information. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment en déclarant chaque année les conflits d'intérêts possibles.*

## Contexte

Depuis 1975, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne au ministre fédéral de la Santé, actuellement par l'entremise de l'Agence de la santé publique du Canada, des conseils sur l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. Bien que les recommandations du CCNI sur l'utilisation de vaccins aient

<sup>†</sup>Membres : Dr. J. Langley (présidente), Dr. B. Warshawsky (vice-présidente), Dr. S. Virani (secrétaire exécutive), Mme A. Hanrahan, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan.

Représentants de liaison : Dr. B. Bell (CDC), Dr. P. Orr (AMMI Canada), Mme S. Pelletier (CHICA), Mme K. Pielak (CNCI), Dr. P. Plourde (CCMTMV), Dr. S. Rechner (CMFC), Dr. M. Salvadori (SCP), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. N. Sicard (ACSP), Dr. V. Senikas (SOGC).

Représentants d'office : Dr. S. Desai (CIMRI – Maladies évitables par la vaccination), Mme M. Farhang-Mehr (CIMRI – Comité canadien d'immunisation), Major P. Laforce (MDN), Dr. B. Law (DHR – Sécurité des vaccins), Dr. R. Ramsingh (DGSPNI), Dr. F. Hindich (DPBTG).

<sup>†</sup>La présente déclaration a été préparée par la Dr. Joanne Langley et a été approuvée par le CCNI.



have always been based on review of available scientific evidence, the methods used to retrieve, assemble and evaluate evidence in order to make a recommendation about vaccine use have not always been explicitly stated. With the goal of increasing transparency of the recommendation process and further serving the information needs of stakeholders in the vaccine community, NACI has prepared this summary of the process used for knowledge collation and synthesis, and recommendation development. This process will be used by NACI in the development of recommendations for new vaccines, existing vaccines for which there are new indications or restrictions, or for recommendations on other aspects of the prevention of infectious disease that fall within NACI's mandate. These processes will be described briefly in the methods section of each NACI recommendation statement. In this document we review the overall process.

### **Considerations in the development of evidence-based vaccine recommendations**

Guidelines have been defined as "systematically developed evidence-based statements which assist providers, recipients and other stakeholders to make informed decisions about appropriate health interventions<sup>1</sup>." Whether the products of these systematic processes for evidence collation and interpretation are called guidelines, protocols or recommendations, they share a common purpose of providing advice as to which health care interventions are likely to improve health outcomes. The justification for these recommendations should be visible to the user, an attribute known as transparency<sup>2</sup>. Improved transparency of NACI's recommendation process will permit health care providers to better explain to patients and clients the rationale for use of a vaccine, should facilitate translation of recommendations in different settings (e.g. provincial program planning, for an individual patient) and is expected to be more intellectually satisfying for readers who wish to review the primary data for themselves. Secondly, a standardized transparent approach by NACI for evidence review, synthesis and recommendation preparation should reduce variation due to process alone, and thus reduce perceived or real arbitrariness of decision making.

Implicit in any process for evaluation of evidence is an acceptance that not all evidence is of equal value. The recognition that evidence exists in a hierarchical fashion and is of varying quality was first highlighted over 30 years ago by the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination<sup>3</sup>. NACI has used a grading scheme in previous statements, based on an earlier schema of the Task Force, which consisted of ranking the overall level of evidence for a recommendation, and assigning a letter grade for the strength of its recommendation. An essential component of critical appraisal<sup>4</sup>, assessment of the quality of the evidence, was not explicitly considered in that NACI rating scheme.

toujours reposé sur l'examen des données scientifiques disponibles. Les méthodes d'extraction, de regroupement et d'évaluation des données probantes utilisées pour la formulation d'une recommandation sur l'utilisation d'un vaccin n'ont pas toujours été clairement énoncées. Afin d'accroître la transparence du processus de recommandation et de mieux répondre aux besoins d'information des intervenants du secteur de la vaccination, le CCNI a préparé le présent résumé sur le processus de collecte et de synthèse des connaissances ainsi que sur l'élaboration de recommandations. Le CCNI utilisera ce processus dans la formulation de recommandations concernant de nouveaux vaccins, des vaccins existants pour lesquels de nouvelles indications ou restrictions ont été formulées ou pour des recommandations sur d'autres aspects de la prévention de maladies infectieuses relevant du mandat du CCNI. Ces processus seront décrits brièvement dans la section des méthodes de chacune des déclarations de recommandation. Le présent document présente l'ensemble du processus.

### **Considérations dans la formulation de recommandations fondées sur des données probantes en matière de vaccins**

Les lignes directrices ont été définies comme étant des « déclarations élaborées méthodiquement et fondées sur des données probantes qui aident les fournisseurs, les bénéficiaires et autres intervenants à prendre des décisions éclairées concernant les interventions appropriées en matière de santé<sup>1</sup> ». Que les résultats de ces processus systématiques servant à la collecte et à l'interprétation de données soient qualifiés de lignes directrices, de protocoles ou de recommandations, ils partagent un objectif commun : donner des conseils sur les interventions en soins de santé ayant le plus de chance d'améliorer les résultats. La justification de ces recommandations devrait être disponible pour l'utilisateur, une caractéristique connue sous le nom de *transparence*<sup>2</sup>. Une plus grande transparence du processus de recommandation du CCNI permettra aux fournisseurs de soins de santé de mieux expliquer aux patients et aux clients les raisons de donner un vaccin. Une plus grande transparence devrait faciliter la transposition des recommandations dans différents contextes (p. ex. la planification de programmes provinciaux, l'application à un patient donné) et devrait être intellectuellement plus satisfaisante pour les lecteurs souhaitant examiner les données brutes pour leur intérêt personnel. Deuxièmement, une approche transparente uniformisée du CCNI dans l'examen et la synthèse de données probantes ainsi que dans la préparation de recommandations devrait diminuer les variations découlant du processus et, par conséquent, réduire le caractère arbitraire perçu ou réel de la prise de décision.

Il va de soi que dans tout processus d'évaluation de données probantes les données n'ont pas toutes la même valeur. Le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique<sup>3</sup> a été le premier, il y a plus de trente ans, à souligner qu'il existe une hiérarchie dans les données probantes et que ces dernières varient en qualité. Dans les déclarations précédentes, le CCNI a utilisé un modèle d'évaluation s'inspirant d'un ancien modèle du Groupe d'étude qui consiste à coter le niveau global des données probantes d'une recommandation et à assigner à cette dernière une cote graphique correspondant à sa valeur. L'évaluation de la qualité des données probantes, une composante essentielle de l'évaluation critique<sup>4</sup>, n'a pas été formellement prise en considération dans ce modèle d'évaluation du CCNI. Les forces et les faiblesses de la méthodologie et de la réalisation

Strengths and weaknesses in the design and execution of individual studies should be evaluated since, for example, a poorly executed randomized controlled trial may provide weaker evidence than an excellent quality observational study. In general, the most common study design used to support vaccine efficacy is the randomized controlled trial (RCT), and since many NACI statements accompany regulatory approval of a vaccine these trials are generally of high quality<sup>5</sup>. However, non-randomized trials may be the only evidence available for some populations (e.g. immunocompromised persons), and observational post-marketing studies of the impact of immunization on the incidence of infection or other outcomes (e.g. uncommon adverse events) may provide useful information. Assessment of the quality of a randomized controlled trial focuses on the presence of design strengths such as presence of blinding/masking of participants and observers, sources of bias such as persons lost to follow-up, handling of confounding factors, and sample size and power to demonstrate important outcomes<sup>1</sup>.

Vaccines have unique characteristics compared to other health interventions that should be considered in the process of recommendation development. Two examples will perhaps illustrate this concept: the relationship between the outcome measure used to assess efficacy or effectiveness of the vaccine, and secondly, the person or population to whom the benefits of immunization are conferred.

In the clinical development of a vaccine prior to regulatory approval, large randomized controlled phase 3 trials of a vaccine's efficacy or effectiveness in preventing a clinical outcome (e.g. *Haemophilus influenzae* meningitis) are often performed, which provide direct evidence of a health benefit to those who received the vaccine. However, once a successful vaccine becomes a standard of care and is integrated into practice, randomized controlled trials may no longer be possible, either because it is considered unethical to withhold the standard of care, or because a trial with a rare outcome is not feasible or is exorbitantly expensive. In this instance researchers use surrogate outcomes of vaccine protection, also called intermediate outcomes, or indicators of efficacy. In vaccine studies these surrogate outcomes are usually immunological correlates of protection, such as specific concentrations of serum antibody or other putative immunologic correlates of protection in vaccinees. When surrogate measures of vaccine efficacy are used, the evidence linking these measures to the health outcome of interest, whether individual or population-based,<sup>6-8</sup> should be assembled and evaluated as part of the overall review of evidence.

A second example of the unique nature of evidence supporting vaccine efficacy is evident when one considers the direct and indirect benefits of immunization. The direct benefit of a vaccine may be in the prevention of infection (e.g. prevention of *Bordetella pertussis* infection of the respiratory tract), of illness associated with acute infection (e.g. exacerbation of underlying cardiopulmonary disease with influenza infection),

d'études individuelles devraient être évaluées, entre autres parce qu'un essai clinique comparatif randomisé mal exécuté donne des données probantes moins satisfaisantes qu'une étude par observation de grande qualité. De manière générale, la méthodologie la plus couramment utilisée pour prouver l'efficacité d'un vaccin est l'essai clinique comparatif randomisé. Étant donné qu'un grand nombre de déclarations du CCNI accompagnent l'approbation réglementaire d'un vaccin, ces essais sont généralement de grande qualité<sup>5</sup>. Cependant, les essais non randomisés peuvent constituer les seules données probantes disponibles pour certaines populations (p. ex. les personnes immunodéprimées), et les études par observation post commercialisation des effets de l'immunisation sur l'incidence d'une infection ou de tout autre résultat (p. ex. des effets secondaires rares) peuvent fournir des renseignements utiles. Pour démontrer d'importants résultats<sup>1</sup>, l'évaluation de la qualité d'un essai clinique comparatif randomisé porte sur les forces de la méthodologie (comme l'utilisation des méthodes d'insu ou de masquage des participants et des observateurs), les sources de biais (comme les personnes perdues de vue en cours de suivi), la gestion des facteurs de confusion ou encore la taille et la pertinence des échantillons.

Comparativement à d'autres interventions dans le domaine de la santé, les vaccins présentent des caractéristiques particulières dont il faudrait tenir compte dans le processus de formulation de recommandations. Le lien entre l'indicateur des résultats utilisé pour évaluer l'efficacité du vaccin et la personne ou la population qui bénéficie des bienfaits de l'immunisation sont deux exemples pouvant servir à illustrer cette affirmation.

Dans le développement clinique précédent l'approbation réglementaire d'un vaccin, d'importants essais cliniques comparatifs randomisés de phase III sont souvent effectués sur la capacité d'un vaccin à prévenir un résultat clinique (p. ex. la méningite à *Haemophilus influenzae*). Ces essais démontrent les bienfaits directs sur la santé des sujets vaccinés. Cependant, une fois qu'un vaccin efficace devient une norme de conduite et qu'il est intégré à la pratique, il peut devenir impossible d'effectuer des essais cliniques comparatifs randomisés, soit parce qu'il est jugé contraire à l'éthique de différer la norme de conduite soit parce qu'un essai dont le résultat se produit rarement n'est pas réalisable ou qu'il coûte extrêmement cher à réaliser. Dans ce cas, les chercheurs utilisent des résultats de substitution de protection d'un vaccin (aussi appelés résultats intermédiaires) ou des indicateurs d'efficacité. Dans les études sur les vaccins, ces résultats de substitution sont généralement des corrélats immunologiques de protection, comme des concentrations spécifiques d'anticorps sérique ou d'autres présumés corrélats immunologiques de protection des sujets vaccinés. Lorsque des mesures de substitution d'efficacité d'un vaccin sont utilisées, les données probantes établissant un lien entre ces mesures et le résultat d'intérêt pour la santé, que ce soit en fonction d'une personne ou d'une population<sup>6-8</sup>, devraient être rassemblées et évaluées dans le cadre de l'examen global des données probantes.

Le caractère particulier des données probantes démontrant l'efficacité d'un vaccin est aussi manifeste lorsqu'on tient compte des bienfaits directs et indirects de l'immunisation. Les bienfaits directs d'un vaccin peuvent se trouver dans la prévention d'une infection (p. ex. prévention d'une infection des voies respiratoires à *Bordetella pertussis*), d'une maladie associée à une infection aiguë (p. ex. exacerbation d'une maladie cardio pulmonaire sous-jacente par une infection grippale) ou d'un résultat à

or of a long term health outcome associated with infection (e.g. cervical cancer following chronic human papillomavirus infection). Indirect benefits of immunization are those conferred on persons other than the vaccinee such as the decreased incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in older adults associated with infant heptavalent conjugate *S. pneumoniae* vaccination programs<sup>9</sup>. Indirect harms may also occur, such as unintended transmission of a vaccine strain of an infectious agent from a vaccinee to an uninfected person, as can occur with the use of oral poliovirus vaccine. These community, or population, health outcomes must be considered in assembling evidence for the potential benefits and harms associated with a vaccine.

The nature and magnitude of harms must be evaluated for every health intervention. In general, there is minimal tolerance for harm associated with immunization programs since they are often delivered to children as well as adults, and are usually given to healthy persons. The concept of harm in evaluation of a vaccine is considered in terms of short term reactogenicity (local and systemic adverse effects associated with vaccine) and adverse events that are more common in vaccine than placebo/control recipients. When a new vaccine is introduced, knowledge about rare harms will be limited.

The overall direction and magnitude of the benefits and harms associated with use of a vaccine must be weighed in each recommendation.

Once the level of evidence and the quality of individual studies has been ranked, the entire body of evidence can be judged in terms of the direction of the evidence and the magnitude of the observed effects. As well, other factors may need to be considered (e.g. severity of disease in a certain population in Canada) with these rankings, and the overall scientific case linking the intervention with outcomes of interest assessed.

Multiple other factors, well articulated in the Erickson and de Wals analytical framework for immunization programs in Canada<sup>10</sup>, must be considered by the individual care provider and patient or the health policy planner providing a vaccine program to a population; these parameters are not all currently within the current scope of NACI's work. The individual provider for example, should consider the patient's circumstances, preferences and values. The public health decision maker may consider the cost-effectiveness of a vaccine program and public health resources, and community and political preferences in their jurisdictions for various types of immunization strategies compared to other health programs<sup>11</sup>.

Over time many changes and refinements to the steps in critical appraisal of evidence leading to recommendations have occurred. Among the more well known methodologies are those of the Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)<sup>12</sup>, the US Preventive Services Task Force<sup>13</sup>, the

long terme associé à une infection (p. ex. cancer du col utérin à la suite d'une infection chronique à papillomavirus). Les bienfaits indirects de l'immunisation sont ceux qui bénéficient aux personnes non vaccinées, comme dans le cas d'une diminution de l'incidence de l'infection envahissante à *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes d'un certain âge grâce aux programmes de vaccination par vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué<sup>9</sup> destinés aux enfants. Des dommages indirects peuvent aussi survenir, notamment la transmission involontaire d'une souche vaccinale d'un agent infectieux par un sujet vacciné à une personne non infectée à la suite de l'utilisation du vaccin oral contre la poliomyélite. Il faut tenir compte de ces résultats pour la santé de la collectivité (ou de la population) au moment de rassembler les données probantes sur les bienfaits et les dommages potentiels associés à un vaccin.

La nature et l'ampleur des dommages doivent être évaluées pour chaque intervention en santé. Généralement, on tolère peu les dommages associés aux programmes d'immunisation, car ces derniers s'adressent souvent autant aux enfants qu'aux adultes en santé. Le concept de dommage dans l'évaluation d'un vaccin est considéré en termes de réactogénicité à court terme (effets secondaires locaux et systémiques associés au vaccin) et d'effets secondaires plus courants chez les receveurs du vaccin que chez les receveurs d'un placebo (ou receveurs témoins). À l'introduction d'un nouveau vaccin, la connaissance que l'on a des méfaits rares est limitée.

Pour chaque recommandation, la tendance et l'ampleur des bienfaits et des méfaits associés à l'utilisation d'un vaccin doivent être évalués dans leur ensemble.

Une fois le niveau des données probantes et la qualité des études individuelles cotées, l'ensemble des données peuvent être évaluées en fonction de la tendance qu'elles prennent et de l'ampleur des effets observés. En outre, il est possible de devoir tenir compte d'autres facteurs (p. ex. gravité de la maladie dans un segment donné de la population canadienne) avec ces classements et d'évaluer l'ensemble de l'argument scientifique liant l'intervention aux résultats qui sont d'intérêt pour les Canadiens.

De nombreux autres facteurs, décrits clairement dans le cadre d'analyse des programmes d'immunisation du Canada élaboré par Erickson et De Wals<sup>10</sup>, doivent être pris en considération par chaque fournisseur de soins et chaque patient ou par le planificateur de politiques de santé qui fournit un programme de vaccin à une population. Ces paramètres ne font pas tous partie du cadre de travail actuel du CCNI. Par exemple, l'intervenant devrait tenir compte de la situation, des préférences et des valeurs du patient. Le décideur en matière de santé publique pourrait tenir compte du rapport entre les coûts et l'efficacité d'un programme de vaccination, des ressources disponibles en santé publique ainsi que des préférences communautaires et des politiques exprimées sur son territoire pour certains types de stratégies d'immunisation plutôt que pour d'autres programmes de santé<sup>11</sup>.

Au fil du temps, un grand nombre de changements et d'améliorations ont été apportés aux étapes de l'évaluation critique des données probantes menant à des recommandations. Parmi les méthodologies les plus connues, on peut nommer celles du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP)<sup>12</sup>, le US Preventive Services

Cochrane Collaboration ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) and more recently, the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system<sup>14</sup>. There are many established and accepted processes for literature evaluation and synthesis, and NACI does not wish to re-invent a process when acceptable ones are available. These systems, particularly the CTFPHC and GRADE systems, were considered with others<sup>1, 2, 15</sup> in the preparation of NACI's process for recommendation development. In brief, the broad stages in the preparation of a NACI recommendation statement are:

- 1) knowledge synthesis (retrieve and summarize individual studies, rank the level *and* quality of the evidence)
- 2) synthesis of the body of evidence of benefits and harms, considering the quality of the evidence and magnitude of effects observed
- 3) translation of evidence into a recommendation.

## Process for NACI recommendation development

### 1) Knowledge retrieval and synthesis

A NACI Working Group for each vaccine or topic area, comprised of NACI members, liaison members and Public Health Agency of Canada medical and/or epidemiologic specialists, convenes to outline the scope of the work and determine if external stakeholders should be added to the group for this project (e.g. external content expert, provincial public health representative). The Working Group defines the research question(s) to be answered by the knowledge synthesis including whether epidemiologic evidence is needed about the burden of illness associated with the infection to be prevented. The population(s) of interest should be defined, and the measures of efficacy/effectiveness and safety of the vaccine determined. If necessary, evidence linking surrogate outcomes (e.g. serologic measures) to the efficacy outcomes of interest should be assembled. The work plan for the knowledge synthesis, including scope and deliverables, is presented by the Working Group to NACI for input, modification and finalization. Throughout this process support is provided by the NACI secretariat of the Public Health Agency of Canada.

The literature search may be contracted out by the Public Health Agency or done internally within PHAC. The Working Group maintains contact with the team performing the literature search and syntheses in order to ensure it meets the Working Group's objectives. The completed literature search is used as the evidence base for recommendation development, and will be published separately on the NACI website. Details of the methods of the search (search terms, databases searched, restrictions on language of publication, method

Task Force<sup>1, 15</sup>, la Collaboration Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) et, plus récemment, le groupe de travail Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)<sup>14</sup>. Il existe un grand nombre de processus établis et acceptés pour l'évaluation et la synthèse de la documentation, et le CCNI ne souhaite pas en créer de nouveaux. Ces méthodes (celles du GECSSP et du GRADE en particulier) ainsi que d'autres méthodes<sup>1, 2, 15</sup> ont été prises en considération dans la préparation du processus de recommandation du CCNI. En résumé, les grandes lignes de la préparation d'une déclaration de recommandation du CCNI sont les suivantes :

- 1) synthèse des connaissances (extraction et résumé des études individuelles, cotation du niveau *et* de la qualité des données probantes);
- 2) synthèse de l'ensemble des données probantes sur les bienfaits et les méfaits en tenant compte de la qualité des données probantes et de l'ampleur des effets observés;
- 3) transposition des données probantes en recommandation.

## Processus du CCNI pour la formulation d'une recommandation

### 1) Extraction et synthèse des connaissances

Pour chaque vaccin ou chaque sujet se forme un Groupe de travail du CCNI composé de membres du Comité, d'agents de liaison et de spécialistes en médecine ou en épidémiologie de l'Agence de la santé publique du Canada pour convenir de la portée du travail et déterminer si des intervenants externes devraient s'ajouter au groupe pour la durée de ce projet (p. ex. spécialiste externe du domaine, représentant provincial de la santé publique). Le Groupe de travail définit la ou les questions de la recherche auxquelles la synthèse des connaissances doit répondre, notamment à savoir si des données probantes épidémiologiques sur le fardeau de la maladie associé à l'infection à prévenir sont nécessaires. Il devrait définir la ou les populations cibles et déterminer quelles doivent être les mesures d'efficacité et de sécurité du vaccin. Si cela s'avère nécessaire, les données probantes liant les résultats de substitution (p. ex. mesures sérologiques) aux résultats d'intérêt sur l'efficacité devraient être rassemblées. Le Groupe de travail présente au CCNI le plan de travail sur la synthèse des connaissances, qui comprend la portée et les résultats visés, afin d'obtenir des suggestions, d'apporter des modifications et de produire une version définitive. Le secrétariat du CCNI de l'Agence de la santé publique du Canada apporte son soutien tout au long de ce processus.

La recherche documentaire peut être effectuée à l'externe, au moyen d'un contrat, ou effectuée à l'interne, par l'Agence de la santé publique du Canada. Le Groupe de travail garde un contact avec l'équipe qui effectue la recherche documentaire et la synthèse afin de s'assurer que celle-ci respecte les objectifs fixés par le Groupe de travail. Le résultat de la recherche documentaire est utilisé comme base des données probantes dans la formulation de la recommandation et sera publié séparément sur le site Web du CCNI. Les détails sur les méthodes utilisées pour la recherche (termes de la recherche, bases de données recherchées, restrictions sur

for extracting titles, criteria for including/excluding studies, number of reviewers, etc) are provided in the methods section of the literature search. Summary tables are prepared which organize the extracted information (this forms Table 1). Each study is assigned a level of evidence (Table 2) and its quality is assessed (Table 3). Separate tables may need to be created for safety outcomes; this will depend on the nature of the data.

la langue des publications, extraction des titres, critères d'inclusion ou d'exclusion d'études, nombre d'analyses, etc.) sont précisés dans la section sur les méthodes de recherche documentaire. Des tableaux récapitulatifs permettent d'organiser les renseignements dégagés (tableau 1). Pour chaque étude, un niveau est attribué aux données probantes (tableau 2) et la qualité en est évaluée (tableau 3). Selon la nature des données, d'autres tableaux devront possiblement être produits pour les résultats sur l'innocuité (tableau 3). Selon la nature des données, d'autres tableaux devront possiblement être produits pour les résultats sur l'innocuité.

**Figure 1. Standard language template for methods section of recommendation statement.**

NACI reviewed the draft work plan of the X Working Group and the key questions for the proposed literature review, including such considerations as the burden of illness of the disease to be prevented and the target population(s), safety, immunogenicity, efficacy, effectiveness of the vaccine(s), vaccine schedules, and other aspects of the overall immunization strategy. The knowledge synthesis was performed by <name(s)>, and supervised by the Working Group. Following critical appraisal of individual studies, summary tables with ratings of the quality of the evidence using NACI's methodological hierarchy (Table ) were prepared, and proposed recommendations for vaccine use developed. The Working Group chair and PHAC medical specialist presented the evidence and proposed recommendations to NACI on <date(s)>. Following thorough review of the evidence and consultation at the NACI meetings of <date> and <date>, the committee voted on specific recommendations. The description of relevant considerations, rationale for specific decisions, and knowledge gaps are described in the text. The full knowledge synthesis is maintained by the PHAC at the following url: <>. PHAC maintains documentation of these processes throughout knowledge synthesis and recommendation development.

**Figure 1. Modèle type pour la présentation de la section des méthodes de l'énoncé de recommandation.**

Le CCNI a étudié l'ébauche du plan de travail du groupe de travail X ainsi que les principales questions de l'examen documentaire proposé concernant notamment le fardeau de la maladie à prévenir ainsi que la ou les populations cibles, la sécurité, l'immunogénicité, l'efficacité des vaccins, les calendriers de vaccination et autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. La synthèse des connaissances a été effectuée par <nom(s)> et supervisée par le Groupe de travail. À la suite de l'évaluation critique des études individuelles, des tableaux sommaires contenant des appréciations de la qualité des données probantes ont été préparés en utilisant la hiérarchie méthodologique du CCNI (tableau X) et des propositions de recommandations pour l'utilisation du vaccin ont été formulées. Le président du Groupe de travail et le médecin spécialiste de l'ASPC ont présenté les données probantes et les recommandations proposées au CCNI le <date>. À la suite de l'examen approfondi des données probantes et de la consultation aux réunions du CCNI des <date> et <date>, le comité s'est prononcé par vote sur des recommandations précises. Les considérations pertinentes, la justification des décisions particulières et les lacunes en matière de connaissances sont décrites dans le texte. L'ensemble de la synthèse des connaissances est conservé par l'ASPC à l'adresse Internet suivante : <>. L'ASPC conserve la documentation relative à ces processus tout au long de la synthèse des connaissances et de la formulation des recommandations.

**Table 1. Evidence retrieval and synthesis - examples of variables to be extracted from primary studies of vaccine efficacy, effectiveness and safety.**

|      |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| i    | Population studied (e.g. age, health status, setting, gender).                                                                                                                                                                      |
| ii   | Intervention (e.g. vaccine dose(s), route, schedule, concomitant vaccines or medications).                                                                                                                                          |
| iii  | Sample size.                                                                                                                                                                                                                        |
| iv   | Outcome measures (laboratory confirmed, clinical, surrogate) and method of detection (active/passive). Where surrogate outcome measures are used evidence must be available that directly links the measure with clinical outcomes. |
| v    | Length of follow-up/duration of protection.                                                                                                                                                                                         |
| vi   | Results in treatment and control arm providing confidence intervals and/or statistical tests of significance as appropriate.                                                                                                        |
| vii  | Reactogenicity, method(s) for detecting these.                                                                                                                                                                                      |
| viii | Adverse events, method(s) for detecting these.                                                                                                                                                                                      |
| ix   | Ranking of <i>level of evidence</i> (study design) of each individual study (e.g. randomized controlled trial).                                                                                                                     |
| x    | Evaluation of <i>quality of the study</i> .                                                                                                                                                                                         |

**Tableau 1. Extraction et synthèse des données probantes – exemples de variables à extraire des études primaires sur l'efficacité et l'innocuité d'un vaccin**

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| i    | Population étudiée (p. ex. âge, état de santé, sexe, lieu de résidence).                                                                                                                                                                                                                        |
| ii   | Intervention (p. ex. doses du vaccin, voie d'administration, calendrier, vaccins et médicaments concomitants).                                                                                                                                                                                  |
| iii  | Taille de l'échantillon.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| iv   | Indicateurs de résultats (confirmés en laboratoire, cliniques, de substitution) et méthodes de détection (active ou passive). Lorsque des indicateurs de résultats de substitution sont utilisés, il doit exister des données probantes liant directement l'indicateur aux résultats cliniques. |
| v    | Durée du suivi et de la protection.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| vi   | Résultats de traitement et groupe témoin fournissant des intervalles de confiance ou tests statistiques significatifs, selon le cas.                                                                                                                                                            |
| vii  | Réactogénicité, méthode(s) pour la détecter.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| viii | Effets secondaires, méthodes pour les détecter.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ix   | Classement du <i>niveau des données probantes</i> (méthodologie) de chaque étude individuelle (p. ex. essai clinique comparatif randomisé).                                                                                                                                                     |
| x    | Évaluation de la <i>qualité de l'étude</i> .                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Table 2. Schema for ranking individual study design**

|      |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I    | Evidence from randomized controlled trial(s).                                                                                                                                                                                                              |
| II-1 | Evidence from controlled trial(s) without randomization.                                                                                                                                                                                                   |
| II-2 | Evidence from cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group using clinical outcome measures of vaccine efficacy.                                                                                         |
| II-3 | Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence. |
| III  | Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies and case reports, or reports of expert committees.                                                                                                                    |

**Tableau 2. Schéma de classement de la méthodologie des études individuelles**

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I    | Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| II-1 | Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs sans randomisation.                                                                                                                                                                                                                                            |
| II-2 | Données probantes provenant d'études analytiques de cohortes ou de cas-témoins, de préférence de plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.                                                                                                                       |
| II-3 | Données probantes provenant de multiples études de séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes. |
| III  | Opinions d'experts respectés se basant sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.                                                                                                                                                                                     |

**Table 3. Quality (internal validity) rating**

|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Good</b>                                                                           | A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design-specific criteria* well.                                                                                                                                     |
| <b>Fair</b>                                                                           | A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known "fatal flaw".                                                       |
| <b>Poor</b>                                                                           | A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* "fatal flaw", or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations. |
| * General design specific criteria are outlined in Harris et al., 2001 <sup>4</sup> . |                                                                                                                                                                                                                                            |

**Tableau 3. Cote de qualité (validité interne)**

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bonne</b>       | Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.                                                                                                                           |
| <b>Assez bonne</b> | Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas connu de lacune majeure.                                                  |
| <b>Médiocre</b>    | Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ayant au moins une lacune majeure propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas aux résultats de l'étude d'alimenter les recommandations. |

\*Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001<sup>4</sup>.

**Table 4. NACI recommendations for immunization**

|   |                                                                                                                                                                                                  |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | NACI concludes that there is <b>good</b> evidence to recommend immunization.                                                                                                                     |
| B | NACI concludes that there is <b>fair</b> evidence to recommend immunization.                                                                                                                     |
| C | NACI concludes that the existing evidence is <b>conflicting</b> and does not allow a recommendation to be made for or against immunization, however other factors may influence decision-making. |
| D | NACI concludes that there is <b>fair</b> evidence to recommend against immunization.                                                                                                             |
| E | NACI concludes that there is <b>good</b> evidence to recommend against immunization.                                                                                                             |
| I | NACI concludes that there is <b>insufficient</b> evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation, however other factors may influence decision-making.                     |

**Tableau 4. Les recommandations du CCNI concernant l'immunisation**

|   |                                                                                                                                                                                                                    |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Les données probantes sont <b>suffisantes</b> pour recommander l'immunisation.                                                                                                                                     |
| B | Les données probantes sont <b>acceptables</b> pour recommander l'immunisation.                                                                                                                                     |
| C | Les données probantes existantes sont <b>contradictoires</b> et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision. |
| D | Les données probantes sont <b>acceptables</b> pour déconseiller l'immunisation.                                                                                                                                    |
| E | Les données probantes sont <b>suffisantes</b> pour déconseiller l'immunisation.                                                                                                                                    |
| I | Les données probantes sont <b>insuffisantes</b> (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.                                |

## 2) Synthesis of the body of evidence

The body of evidence is then reviewed by the Working Group. This review considers the strengths and weaknesses of the overall set of evidence, based on the study design and quality of execution of the individual studies. The overall magnitude of benefits and harms associated with the intervention, other factors (e.g. severity of disease in a certain population in Canada) and the overall scientific case linking the intervention (vaccines, antivirals) with the outcomes of interest in Canadians are considered.

## 3) Translation of evidence into a recommendation with a strength rating

The Working Group develops options for recommendations for the populations of interest, assigns grades to the strength

## 2) Synthèse de l'ensemble des données probantes

Le Groupe de travail examine ensuite l'ensemble des données probantes. Cet examen permet de se pencher sur les forces et les faiblesses de l'ensemble des données probantes en s'appuyant sur la méthodologie et la qualité d'exécution des études individuelles. Le groupe de travail tient compte de l'ampleur de l'ensemble des bienfaits et des méfaits associés à l'intervention, de certains autres facteurs (p. ex. gravité de la maladie dans un segment donné de la population canadienne) et de l'ensemble de l'argument scientifique liant l'intervention (vaccins, antiviraux) aux résultats d'intérêt pour les Canadiens.

## 3) Transposition des données probantes en une recommandation accompagnée d'un indice des points forts

Le Groupe de travail définit des options de recommandations pour les populations cibles et attribue à chaque population des cotes qualifiant

of the recommendation(s) (Table 4) for each population, and presents these to NACI for consultation and decision making.

The final recommendation will include consideration of the burden of illness associated with the disease and the possible individual and community benefits and harms based on the quality of individual studies, the direction of the effects observed and the magnitude of these benefits and harms. There is not a quantitative process for assigning the letter associated with a recommendation, but the rationale should be presented explicitly in the text of the recommendation statement. In general, stronger recommendations are possible when there is higher quality evidence supporting a greater magnitude of benefit and there is little or no known harm associated with use of the vaccine<sup>12,16,17</sup>.

## References

1. World Health Organization Guidelines for WHO Guidelines. Geneva: WHO, 2003. (accessed 2008, at [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP\\_GPE\\_EQC\\_2003\\_1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf)).
2. Shiffman RN, Marcuse EK, Moyer VA, et al. Toward transparent clinical policies. *Pediatrics* 2008;121:643-6.
3. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979;121:1193-254.
4. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20:21-35.
5. Health Canada. Guidance for Industry Good Clinical Practice: Consolidated Guideline ICH Topic E6. Ottawa: Health Canada - Publications; 1997 (accessed 2008, at <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6-eng.php>).
6. Sadoff JC, Wittes J. Correlates, surrogates, and vaccines. *J Infect Dis* 2007;196:1279-81.
7. Qin L, Gilbert PB, Corey L, McElrath MJ, Self SG. A framework for assessing immunological correlates of protection in vaccine trials. *J Infect Dis* 2007;196:1304-12.
8. Siber GR. Methods for estimating serological correlates of protection. *Dev Biol Stand* 1997;89:283-96.

la force de la ou des recommandations (tableau 4). Il présente ensuite les options au CCNI à des fins de consultation et de prise de décision.

La recommandation finale tiendra compte du fardeau de la maladie ainsi que des bienfaits et des dommages possibles pour les individus et la collectivité en s'appuyant sur la qualité des études individuelles, le sens que prennent les effets observés ainsi que l'ampleur de ces bienfaits et de ces dommages. Il n'y a pas de processus quantitatif pour assigner la lettre à une recommandation, mais la justification devrait être présentée explicitement dans l'énoncé de recommandation. En général, il est possible de faire des recommandations plus fortes lorsque les données probantes sont de plus grande qualité, qu'elles appuient une plus grande étendue de bienfaits et qu'il y a peu ou pas de méfaits connus associés à l'utilisation du vaccin<sup>12,16,17</sup>.

## Références

1. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *Guidelines for WHO Guidelines*. Geneva: OMS, 2003 (consulté en 2008). Internet : < [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP\\_GPE\\_EQC\\_2003\\_1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf) >.
2. SHIFFMAN, R.N., E.K. MARCUSE, V.A. MOYER et coll. « Toward transparent clinical policies », *Pediatrics*, vol. 121 (2008), p. 643-646.
3. GROUPE DE TRAVAIL CANADIEN SUR L'EXAMEN MÉDICAL PÉRIODIQUE. « The periodic health examination », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 121 (1979), p. 1193-1254.
4. HARRIS, R.P., M. HELFAND, S.H. WOOLF et coll. « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process », *Am J Prev Med*, vol. 20 (2001), p. 21-35.
5. SANTÉ CANADA. *Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées ICH Thème E6*, Ottawa, Ministre de la Santé, éd., Santé Canada - Publications, 1997 (consulté en 2008). Internet : < <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6-fra.php> >.
6. SADOFF, J.C. et J. WITTES. « Correlates, surrogates, and vaccines », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 196 (2007), p. 1279-1281.
7. QIN, L., P.B. GILBERT, L. COREY, M.J. MCEL RATH et S.G. SELF. « A framework for assessing immunological correlates of protection in vaccine trials », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 196 (2007), p. 1304-1312.
8. SIBER, G.R. « Methods for estimating serological correlates of protection », *Developments in Biological Standardization*, vol. 89 (1997), p. 283-296.

9. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
10. Erickson L, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005;23:2470-6.
11. Ciliska D, Thomas H, Buffet C. An introduction to evidence-informed public health and a compendium of critical appraisal tools for public health practice. Hamilton, ON: National Collaborating Centre for Methods and Tools, McMaster University; 2008 February 2008.
12. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. History and Methods. 2004. (Accessed 1 Nov 2005, at [www.ctfphc.org](http://www.ctfphc.org)).
13. Guirguis-Blake J, Calonge N, Miller T, Siu A, Teutsch S, Whitlock E. Current processes of the U.S. Preventive Services Task Force: refining evidence-based recommendation development. *Ann Intern Med* 2007;147:117-22.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
15. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004;114:874-7.
16. Wilson MC, Hayward RS, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the Medical Literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. what are the recommendations and will they help you in caring for your patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:1630-2.
17. Battista RN, Fletcher SW. Making recommendations on preventive practices: methodological issues. *Am J Prev Med* 1988;4:53-67; discussion 8-76.
9. WHITNEY, C.G., M.M. FARLEY, J. HADLER et coll. « Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine », *New England Journal of Medicine*, vol. 348 (2003), p. 1737-1746.
10. ERICKSON L., P. DE WALS et L. FARAND. « An analytical framework for immunization programs in Canada », *Vaccine*, vol. 23 (2005), p. 2470-2476.
11. CILISKA, D., H. THOMAS et C. BUFFET. *An introduction to evidence-informed public health and a compendium of critical appraisal tools for public health practice*, Hamilton (Ont.), Centre de collaboration nationale des méthodes et outils, McMaster University; 2008.
12. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. *History and Methods* (en ligne), 2004 (consulté le 1<sup>er</sup> nov. 2005). Internet : < [www.ctfphc.org](http://www.ctfphc.org) >.
13. GUIRGUIS-BLAKE, J., N. CALONGE, T. MILLER, A. SIU, S. TEUTSCH et E. WHITLOCK. « Current processes of the U.S. Preventive Services Task Force: refining evidence-based recommendation development », *Annals of Internal Medicine*, vol. 147 (2007), p. 117-122.
14. GUYATT, G.H., A.D. OXMAN, G.E. VIST et coll. « GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations », *BMJ*, vol. 336 (2008), p. 924-926.
15. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. « Classifying recommendations for clinical practice guidelines », *Pediatrics*, vol. 114 (2004), p. 874-877.
16. WILSON, M.C., R.S. HAYWARD, S.R. TUNIS, E.B. BASS et G. GUYATT (EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP). « How to use clinical practice guidelines. B. what are the recommendations and will they help you in caring for your patients? », *JAMA*, vol. 274 (1995), p. 1630-1632. (Users' guides to the Medical Literature, VIII).
17. BATTISTA, R.N. et S.W. FLETCHER. « Making recommendations on preventive practices: methodological issues », *Am J Prev Med*, vol. 4 (1988), p. 53-67; discussion p. 8-76.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Submissions to the CCDR should be sent electronically to  
Nicole Beaudoin  
A/Managing Editor  
(613) 957-0841  
[Nicole\\_beaudoin@phac-aspc.gc.ca](mailto:Nicole_beaudoin@phac-aspc.gc.ca)

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at  
< <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/> >.

(On-line) ISSN 1481-8531  
©Minister of Health 2008

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTc), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix), la publication d'un article dans le RMTc n'en empêche pas la publication ailleurs.

Veuillez envoyer vos articles pour le RMTc électroniquement à  
Nicole Beaudoin  
Éditrice en chef intérimaire  
(613) 957-0841  
[Nicole\\_beaudoin@phac-aspc.gc.ca](mailto:Nicole_beaudoin@phac-aspc.gc.ca)

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web à  
< <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/> >.

(En direct) ISSN 1481-8531  
©Ministre de la Santé 2008